

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI  
(c)1998 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

003684378

WPI Acc No: 83-44355K/\*198319\*

XRAM Acc No: C83-043134

Medicinal and cosmetic use of 1-hydroxy-2-pyridone cpds. - for  
prophylaxis and treatment of acne

Patent Assignee: HOECHST AG (FARH )

Inventor: DITTMAR W; FUTTERER E; HERZBERGER M; LIMBERT M; PEIL H

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

| Patent No  | Kind | Date     | Applicat No | Kind | Date | Main IPC | Week |
|------------|------|----------|-------------|------|------|----------|------|
| DE 3140954 | A    | 19830505 |             |      |      | 198319 B |      |

Priority Applications (No Type Date): DE 3140954 A 19811015

Patent Details:

| Patent     | Kind | Lan | Pg | Filing Notes | Application | Patent |
|------------|------|-----|----|--------------|-------------|--------|
| DE 3140954 | A    |     | 16 |              |             |        |

Abstract (Basic): DE 3140954 A

The use of 1-hydroxy-2-pyridones of formula (I) and/or their salts for prophylaxis and treatment of acne is claimed: (where R1 is (a) H, 1-17C alkyl or 2-17C alkenyl, (b) 5-8C cycloalkyl or cycloalkyl(1-4C)alkyl opt. ring-substd. by 1-4C alkyl, (c) aryl, aryl(1-4C)alkyl, aryl(2-4C)alkenyl, aryloxy(1-4C alkyl) or arylthio(1-4C)alkyl opt. ring-substd. by 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, NO2, CN or halogen, or (d) benzhydryl, phenylsulphonyl)1-4C)alkyl, furyl or furyl(2-4C)alkenyl; R2 is H, 1-4C alkyl, 2-4C alkenyl or alkynyl, halogen or benzyl; R3 is H, 1-4C alkyl or phenyl; R4 is H, 1-4C alkyl, 2-4C alkenyl, CH2OMe, halogen or benzyl).

(I) produce significant regression of acne symptoms when applied for 4-8 weeks and have in vitro activity against various acne-associated bacteria.

Title Terms: MEDICINE; COSMETIC; HYDROXY; PYRIDONE; COMPOUND; PROPHYLACTIC;

TREAT; ACNE

Derwent Class: B03; D21

International Patent Class (Additional): A61K-007/48; A61K-031/44

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-D04; B12-A01; B12-A07; D08-B09

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* C316 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F111 F432 G001 G002 G003  
G010 G011 G012 G013 G015 G016 G017 G019 G021 G030 G040 G050 G100  
G111 G112 G113 G221 G553 G562 G563 G573 G583 H2 H211 H341 H342 H343

H541 H542 H543 H581 H594 H600 H602 H603 H608 H609 H621 H622 H641  
H642 H643 H715 H720 H721 H722 H723 H724 H731 J5 J521 K0 K442 K8 K850  
L143 L199 L9 L941 M113 M115 M116 M121 M123 M125 M126 M129 M132 M133  
M135 M139 M150 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222  
M223 M224 M225 M231 M232 M233 M240 M272 M280 M281 M282 M283 M311  
M312 M313 M314 M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M340 M342 M343  
M373 M391 M392 M413 M510 M521 M522 M530 M531 M532 M533 M540 M541  
M630 M781 M903 P220 P943 Q262  
Ring Index Numbers: 00417

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 31 40 954 A 1

⑤1 Int. Cl. 3:  
A 61 K 31/44  
A 61 K 7/48

②1 Aktenzeichen:  
②2 Anmeldetag:  
④3 Offenlegungstag:

P 31 40 954.7  
15. 10. 81  
5. 5. 83

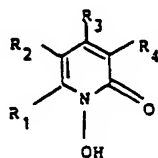
⑦1 Anmelder:  
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

⑦2 Erfinder:  
Futterer, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr., 6233 Kelkheim, DE;  
Dittmar, Walter, Dr., 6238 Hofheim, DE; Limbert, Michael,  
Dipl.-Biol. Dr., 6233 Kelkheim, DE; Herzberger, Monika,  
6470 Büdingen, DE; Peil, Heinz-Georg, Dr., 6350 Bad  
Nauheim, DE

Behördeneigentlich

⑤4 »Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen zur Prophylaxe und Behandlung von Akne«

Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen der allgemeinen  
Formel I



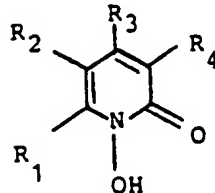
zur Prophylaxe und Behandlung von Akne und kosmetische  
oder dermatologische Zubereitungen, die solche Verbindun-  
gen enthalten. (31 40 954)

DE 31 40 954 A 1

DE 31 40 954 A 1

Patentansprüche:

1. Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen der allgemeinen Formel I



5

10

15

20

25

30

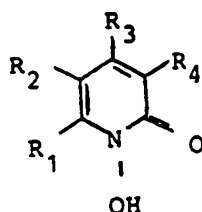
35

worin R<sub>1</sub> für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 17 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Cycloalkylreste durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, Aryl, Aralkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Arylalkenyl mit Alkenyl von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Aryloxyalkyl oder Arylmercaptoalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzhydryl, Phenylsulfonylalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Furyl oder Furylalkenyl mit Alkenyl von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und worin die vorgenannten Arylreste durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Nitrogruppen, Cyangruppen oder Halogen substituiert sein können, R<sub>2</sub> Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenyl- oder Alkinyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen oder den Benzylrest bedeutet, R<sub>3</sub> für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl steht und R<sub>4</sub> Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Methoxymethyl, Halogen oder ein Benzylrest sein kann und/oder deren Salzen zur Prophylaxe und Behandlung von Akne.

2. Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1, wobei in der Formel I  $R_1$  für 2,4,4-Trimethylpentyl oder Cyclohexyl,  $R_2$  und  $R_4$  für Wasserstoff und  $R_3$  für Methyl steht.
- 5
3. Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei das 2-Amino-äthanol Salz der Verbindungen verwendet wird.
4. Kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, zur Prophylaxe und Behandlung von Akne, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 1-Hydroxy-2-pyridonen der allgemeinen Formel I und/oder deren Salzen.
- 10
5. Zubereitungen gemäß Anspruch 4, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridonen oder 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon.
- 15
6. Zubereitungen gemäß Anspruch 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 2-Aminoäthanol-Salzen der Verbindungen.
- 20

Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen zur Prophylaxe und  
Behandlung von Akne

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen als Mittel zur Prophylaxe und Behandlung von Akne, insbesondere bei der Prophylaxe und Behandlung von Akne wirksame kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, die durch einen Gehalt an 1-Hydroxi-2-pyridonen der allgemeinen Formel I



(I)

10

und/oder deren Salzen gekennzeichnet sind, in der R<sub>1</sub> für  
 15 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen, Alkenyl  
 mit 2 bis 17 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 bis 8  
 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl-alkyl mit Alkyl von 1 bis 4  
 Kohlenstoffatomen, wobei die Cycloalkylreste durch Alkyl-  
 gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein  
 20 können, Aryl, Aralkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoff-  
 atomen, Arylalkenyl mit Alkenyl von 2 bis 4 Kohlenstoff-  
 atomen, Aryloxyalkyl oder Arylmercaptoalkyl mit Alkyl von  
 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzhydryl, Phenylsulfonylalkyl  
 mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Furyl oder Furyl-  
 25 alkenyl mit Alkenyl von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und  
 worin die vorgenannten Arylreste durch Alkylgruppen mit  
 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlen-  
 stoffatomen, Nitrogruppen, Cyangruppen oder Halogen substi-  
 tuiert sein können, R<sub>2</sub> Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4  
 30 Kohlenstoffatomen, Alkenyl- oder Alkynyl mit 2 bis 4 Kohlen-  
 stoffatomen, Halogen oder den Benzylrest bedeuten, R<sub>3</sub> für  
 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl

- 2 - 4 -

steht und  $R_4$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Methoxymethyl, Halogen oder ein Benzylrest sein kann.

- 5 In den erfindungsgemäß bei der Prophylaxe und Behandlung von Akne einsetzbaren Wirkstoffe der obengenannten Formel können die einzelnen Substituenten im Rahmen der oben gegebenen Definitionen beispielsweise die folgenden Bedeutungen besitzen.
- 10  $R_1$  kann stehen für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 17, vorzugsweise 1 bis 11 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Butyl, Pentyl, Heptyl, Octyl, 2,4,4-Trimethylpentyl, Undecyl, 15 Dodecyl, Stearyl, Alkenyl mit 2 bis 17, vorzugsweise 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Propenyl, Isobutenyl, Octenyl, 2,2-Dibutyl-vinyl, Heptadecenyl, Cyclohexenylidenmethyl, für Cycloalkyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, vorzugs- 20 weise Cyclohexyl, für Cycloalkyl-alkyl, wobei der Alkylrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen kann, wie beispielsweise Cyclopentyl-methyl, Cyclooctyl-methyl, Cyclohexylbutyl, insbesondere Cyclohexyl-methyl, und wobei die vorstehenden Cycloalkylreste auch durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlen- 25 stoffatomen substituiert sein können, wie z.B. Methylcyclohexyl, Dimethylcyclohexyl, Butyl-cyclohexyl, Methyl-cyclohexyl-methyl, Dimethyl-cyclohexyl-propyl, für Aryl, beispielsweise Naphthyl, insbesondere Phenyl, für Aralkyl mit einem aus 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bestehenden Alkylrest, 30 wie beispielsweise Phenylethyl oder Phenylbutyl, vorzugsweise Benzyl, für Arylalkenyl mit einem aus 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bestehenden Alkenylrest, wie beispielsweise Phenyl-vinyl oder Phenylbutadienyl, für Aryloxyalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Phenyl- 35 oxymethyl oder Arylmercaptoalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Phenylmercaptomethyl, für



- 2 - 5 -

Benzhydryl, Phenylsulfonylalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Phenylsulfonylmethyl, für Furyl oder Furylalkenyl mit Alkenyl von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Furylvinyl. In den genannten Substituenten  
5 können die Arylreste, insbesondere Phenylreste, substituiert sein durch eine oder mehrere Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise die Methoxygruppe, Nitrogruppen, Cyanogruppen, oder  
10 durch einen oder mehrere Halogengruppen, vorzugsweise Chlor oder Brom. Als Beispiele für derartige Substituenten seien erwähnt 3-Methyl-phenyl, 4-Methyl-phenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 3-Methyl-4-chlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 3-Brom-4-chlor-phenyl, tert.-Butyl-benzyl, 2,4-Dimethyl-benzyl, 2-  
15 Chlor-benzyl, 4-Chlor-benzyl, 2,5-Dichlor-benzyl, 4-Brom-benzyl, 3-Methylphenoxy-methyl, 4-sec.-Butyl-phoxymethyl, 4-Brom-phenoxy-methyl, 2,4,5-Trichlor-phenoxy-methyl, 4-Methyl-phenylmercapto-methyl, 4-Chlor-phenylmercapto-methyl, 4-Methoxystyryl-1-(4-Nitrophenoxy)-butyl, 4-Cyanphenoxy-  
20 methyl, 4-Chlorphenylsulfonylbutyl.

$R_2$  kann Wasserstoff bedeuten, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie Propyl, Butyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, Alkenyl- oder Alkinyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie  
25 z.B. Allyl, Propargyl, Halogen, wie beispielsweise Chlor, oder Brom, insbesondere Chlor oder einen Benzylrest,  
 $R_3$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl oder Ethyl, oder den Phenylrest und  
 $R_4$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl oder Ethyl, Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Allyl, ferner Methoxymethyl, Benzyl  
30 oder Halogen, wie beispielsweise Chlor oder Brom, insbesondere Chlor.

35 Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  für 2,4,4-Trimethyl-

- 4 - 6 -

pentyl oder Cyclohexyl,  $R_2$  und  $R_4$  für Wasserstoff und  $R_3$  für Methyl steht.

Als Beispiele für in den kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen erfindungsgemäß als Wirkstoffe einsetzbare Substanzen seien die folgenden Verbindungen genannt.

- 1-Hydroxi-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-6-methyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4,6-dimethyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-3,4,6-trimethyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-3,5,6-trimethyl-4-ethyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-3-ethyl-4-methyl-6-isopropyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-3,6-diethyl-4-methyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-5-ethyl-6-butyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-heptyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(1-ethylpentyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-undecyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-propenyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-3,4-dimethyl-6-isobutenyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-octenyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,2-dibutyl-vinyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-3,4-dimethyl-6-heptadecenyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(cyclohexenyliden-methyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-3-ethyl-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(methyl-cyclohexyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-3,4-dimethyl-6-(tert.-butyl-cyclohexyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-/2-(dimethylcyclohexyl)-propyl/-2-pyridon
- 1-Hydroxi-3,4-dimethyl-6-phenyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-methyl-phenyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(3-methylphenyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-tert.-butyl-phenyl)-2-pyridon

- 8 - 7 -

- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(3-methyl-4-chlor-phenyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(3,5-dichlor-phenyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(3-brom-4-chlor-phenyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-methoxystyryl)-2-pyridon  
5 1-Hydroxi-4-methyl-6-/1-(4-nitrophenoxy)-butyl/-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-cyanphenoxymethyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(phenylsulfonylmethyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-/1-(4-chlorphenylsulfonyl)-butyl/-  
2-pyridon  
10 1-Hydroxi-4-methyl-6-benzyl-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,4-dimethyl-benzyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(tert.-butyl-benzyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(2-chlor-benzyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-chlor-benzyl)-2-pyridon  
15 1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,5-dichlor-benzyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-brom-benzyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(phenoxy-methyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(3-methylphenoxy-methyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-sec.-butylphenoxy-methyl)-2-pyridon  
20 1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,4,5-trichlorphenoxy-methyl)-2-  
pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-bromphenoxy-methyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-3,4-dimethyl-6-(phenylmercaptomethyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-chlorphenylmercapto-methyl)-2-  
25 pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-methylphenylmercapto-methyl)-2-  
pyridon  
1-Hydroxi-3,5-dichlor-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-3,5-dichlor-2-pyridon  
30 1-Hydroxi-4,6-dimethyl-3,5-dichlor-2-pyridon  
1-Hydroxi-3,4,6-trimethyl-5-chlor-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-ethyl-5,6-dimethyl-3-chlor-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-cyclohexyl-3,5-dichlor-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-benzyl-3,5-dichlor-2-pyridon  
35 1-Hydroxi-4-methyl-6-phenyl-3,5-dichlor-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(2-naphthyl)-2-pyridon

- 8 -- 8.

- 1-Hydroxi-4-methyl-6-benzhydryl-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-furyl-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-6-(furylvinyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-5-styryl-2-pyridon  
5 1-Hydroxi-4-methyl-6-(phenylbutadienyl)-2-pyridon  
1-Hydroxi-4,6-dimethyl-5-allyl-2-pyridon  
1-Hydroxi-4,6-dimethyl-5-benzyl-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-methyl-5-propargyl-6-phenyl-2-pyridon  
1-Hydroxi-3-allyl-4-methyl-6-phenyl-2-pyridon  
10 1-Hydroxi-3-benzyk-4,6-dimethyl-2-pyridon  
1-Hydroxi-4-phenyl-6-methyl-2-pyridon  
1-Hydroxi-4,6-diphenyl-2-pyridon  
1-Hydroxi-3-methoxymethyl-4-methyl-6-(4-tolyl)-2-pyridon  
15 Die obengenannten Verbindungen können sowohl in freier Form  
als auch als Salze eingesetzt werden.

- Kommen organische Basen zur Anwendung, so werden vorzugs-  
weise schwere flüchtige Basen eingesetzt, wie beispiels-  
20 weise niedrigmolekulare Alkanolamine, wie z.B. Ethanolamin,  
Diethanolamin, N-Ethylethanolamin, N-Methyl-diethanolamin,  
Triethanolamin, Diethylamino-ethanol, 2-Amino-2-methyl-n-  
propanol, Dimethylaminopropanol, 2-Amino-2-methyl-propan-  
diol, Tri-isopropansolamin. Als weitere schwerer flüchtige  
25 Basen seien beispielsweise erwähnt Ethylendiamin, Hexa-  
methyldiamin, Morpholin, Piperidin, Piperazin, Cyclo-  
hexylamin, Tributylamin, Dodecylamin, N,N-Dimethyl-dodecyl-  
amin, Stearylamin, Oleylamin, Benzylamin, Dibenzylamin, N-  
Ethylbenzylamin, Dimethylstearylamin, N-Methylmorpholin,  
30 N-Methylpiperazin, 4-Methylcyclohexylamin, N-Hydroxiethyl-  
morpholin. Auch die Salze quartärer Ammoniumhydroxide, wie  
z.B. Trimethylbenzylammoniumhydroxid, Tetramethylammonium-  
hydroxid oder Tetraethylammoniumhydroxid können verwendet  
werden, ferner Guanidin und seine Abkömmlinge, insbesondere  
35 seine Alkylierungsprodukte. Es ist jedoch auch möglich,  
als Salzbildner beispielsweise niedrigmolekulare Alkylamine,

- 7 - 9 -

- wie z.B. Methylamin, Ethylamin oder Triethylamin einzusetzen. Auch Salze mit anorganischen Kationen, wie beispielsweise Alkalisalze, insbesondere Natrium-, Kalium- oder Ammonium-Salze, Erdalkalisalze, wie insbesondere das Magnesium- oder
- 5 Calciumsalz, sowie Salze mit 2 bis 4-wertigen Kationen, wie beispielsweise das Zink-, Aluminium- oder Zirkon-Salz kommen für die erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen in Betracht. Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind die Salze mit 2-Aminoethanol.
- 10 Die in den kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen einzusetzenden Wirkstoffe der oben wiedergegebenen Formel können beispielsweise nach Verfahren hergestellt werden, wie sie in dem US-Patent 2 540 218 oder der deutschen
- 15 Patentschrift 1 792 270 beschrieben werden. Die in 3- und/oder 5-Stellung chlorierten Derivate gewinnt man zweckmäßigerweise aus den entsprechenden chlorfreien Verbindungen durch nachträgliche Chlorierung, beispielsweise durch
- 20 Einwirkung von elementarem Chlor, Sulfurylchlorid oder Salzsäure in Kombination mit einem Oxidationsmittel, wie z.B. Wasserstoffperoxid. Die Herstellung der obengenannten Salze erfolgt in bekannter Weise durch Zusammengeben von vorzugsweise äquimolaren Mengen der salzbildenden Komponenten.
- 25 Zweckmäßigerweise werden die Verbindungen mittels in der Kosmetik und Dermatologie üblichen Zubereitungen eingesetzt, wie z.B. Seifen, Syndetseifen, Waschlösungen, Waschcremes, Waschpasten, wäßrig/alkoholische Lösungen, Emulsionen, Gele, trockene und feuchte Puder oder filmbildende Zubereitungen.
- 30 Solche Zubereitungen können neben den üblichen literaturbekannten Hilfsstoffen auch noch weitere Zusätze enthalten wie z.B. antimikrobiell wirksame Substanzen, anti-seborrhoeisch wirksame Substanzen, antiphlogistische Wirk-
- 35 stoffe, heilungsfördernde Wirkstoffe, wie beispielsweise Zinkverbindungen, Stoffe mit keratolytischer und keratoplastischer Wirkung, wie beispielsweise Schwefel, schwefel-

- haltige organische Verbindungen, wie z.B. Thioglycolsäure und deren Salze, Thioalkohole, Thioester, Salicylsäure, Enzyme, wie z.B. Proteinasen, Keratinasen, Disulfidreduktasen, enzymaktivierende oder auch enzyminhibierende Stoffe, 5 penetrationsfördernde Stoffe, wie z.B. Tenside, Fettsäurealkylolamide, hydroregulative Substanzen, Harnstoff, polare Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylsulfoxid, 2-Pyrrolidone und/oder N-Alkyl-2-pyrrolidone, Verdickungsmittel, wie z.B. Cellulosederivate, natürliche Gummen, Pflanzenextrakte, 10 Eiweißderivate, wie z.B. Gelatine, Collagenhydrolysate, Oligo- und Polypeptide auf natürlicher und synthetischer Basis, Filmbildner, wie z.B. Poly-N-vinylpyrrolidon und alkylsubstituierte Poly-N-vinylpyrrolidone, Polyvinylacetat und partiell verseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, 15 Mischpolymerisate aus Vinylacetat und N-Vinylpyrrolidon, Umsetzungsprodukte von Mischpolymerisaten aus Vinylacetat und Acrylsäure- bzw. Crotonsäure mit organischen Basen, Mischpolymerisate aus Vinylacetat und Maleinsäurehalbester, sowie Filmbildner auf halbsynthetischer Basis, wie z.B. 20 Cellulosederivate oder auf natürlicher Basis, wie beispielsweise Alginsäuresalze.

Die Herstellung der Zubereitungen erfolgt in an sich bekannter Weise durch Zusammengeben der einzelnen Komponenten 25 und eine- soweit erforderlich - der jeweiligen Zubereitungsart angepaßten Weiterverarbeitung. Einige dieser vielfältigen möglichen Zubereitungsformen werden in den Ausführungsbeispielen beispielhaft beschrieben.

30 Die gegen Akne wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren Salze werden in Mengen zwischen etwa 0,05 und etwa 5 % eingesetzt. Innerhalb dieses Bereiches richten sich die Konzentrationen der speziellen Zubereitungen nach ihrem Anwendungszweck.

35 Zubereitungen, die nach der Applikation nur kurzzeitig auf

- der Haut verbleiben und wieder abgespült werden, wie z.B. Seifen, Waschlösungen, Waschcremes und -pasten, enthalten die erfindungsgemäßen Antiakne-Wirkstoffe in Konzentrationen zwischen etwa 0,2 und etwa 5 %, vorzugsweise 1 - 2 %. In
- 5 Zubereitungen, die bestimmungsgemäß auf der Haut verbleiben, wie beispielsweise Emulsionen, Lotionen und Puder sind niedrigere Konzentrationen zwischen etwa 0,05 und etwa 2 %, vorzugsweise 0,2 - 1 %, zweckmäßig.
- 10 Bei Anwendung von unterschiedlichen, erfindungsgemäßen Zubereitungen (Emulsionen, Cremes oder Hautreinigungslösungen) die erfindungsgemäß eingesetzte Verbindungen enthielten, wurde im Laufe von 4 bis 8 Wochen eine eindeutige Rückbildung von Akne-Erscheinungen festgestellt.
- 15 Der Nachweis der Antiakne-Wirksamkeit der erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe ergibt sich neben der erwähnten in vivo-Wirksamkeit an Akne-Patienten auch aus der nachstehend beschriebenen antibakteriellen in vitro-Wirkung
- 20 gegen verschiedene Stämme von *Propionibacterium acnes*, d.h. Mikroorganismen, die bei der Ätiopathogenese der Akne eine zentrale Rolle spielen:
- Die erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffe wurden in Aceton
- 25 vorgelöst und anschließend in dem entsprechenden flüssigen Testmedium auf die gewünschte Ausgangskonzentration eingestellt. Die Endkonzentration des Acetons betrug in jedem Fall weniger als 1 %. In dieser Konzentration hatte Aceton keine inhibierende Wirkung auf die vier Stämme von *P.acnes*.
- 30 Die Prüfung der antibakteriellen Wirkung der verschiedenen Präparate erfolgte im Reihenverdünnungstest in flüssigem Medium. Als Testmedium wurden verwendet: Clostridien-Medium (Oxoid), Schaedler-Medium (Oxoid), Iso-Sensitest-Bouillon
- 35 (Oxoid) und CMC-Medium.

- 10 - 12 -

Die geometrischen Verdünnungsreihen der Präparate wurden mit einer 1:10 verdünnten stationären Kultur des jeweiligen Testkeimes beimpft.

- 5 Die Inkubation erfolgte bei 37°C in Anaerobiertöpfen (Oxoid). Nach 48 Stunden wurden die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) abgelesen. Dabei wurde als MHK diejenige Konzentration eines Präparates angenommen, bei der gerade noch kein Wachstum makroskopisch sichtbar war.

- 10 Gemäß den in der folgenden Tabelle aufgeführten Ergebnissen dieser Untersuchungen zeigen die erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe 2-Aminoethanol-Salz des 1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-2-(1H)-pyridons (Verbindung A) und  
 15 des 1-Hydroxi-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)-pyridons (Verbindung B) minimale Hemmkonzentrationswerte gegenüber P. acnes, die in der Regel zwischen 3,125 und 6,25 µg/ml liegen.

|    | Stamm Nr. | Testmedium | A     | B     |
|----|-----------|------------|-------|-------|
| 20 | 15549     | 1          | 3,125 | 3,125 |
|    |           | 2          | 3,125 | 3,125 |
|    |           | 3          | 6,25  | 1,563 |
|    |           | 4          | 6,25  | 6,25  |
| 25 | 6919      | 1          | 6,25  | 3,125 |
|    |           | 2          | 6,25  | 3,125 |
|    |           | 3          | 6,25  | 3,125 |
|    |           | 4          | 6,25  | 6,25  |
| 30 | 6922      | 1          | 25,0  | 12,5  |
|    |           | 2          | 6,25  | 3,125 |
|    |           | 3          | 6,25  | 0,781 |
|    |           | 4          | 12,5  | 6,25  |



(Forts.)

| Stamm Nr. | Testmedium | A     | B     |
|-----------|------------|-------|-------|
| 5         | 6994 1     | 6,25  | 6,25  |
|           | 2          | 3,125 | 3,125 |
|           | 3          | 3,125 | 3,125 |
|           | 4          | 3,125 | 6,25  |

- 1) Clostridien-Medium (Oxoid)  
 10 2) Schaedler-Medium (Oxoid)  
 3) Iso-Sensitest-Buoillon (Oxoid)  
 4) CMC-Medium

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Bei-  
 15 spiele näher erläutert, jedoch nicht auf diese beschränkt.

Soweit nicht anders vermerkt, sind die Mengenangaben auf  
 das Gewicht bezogen.

#### 20 Waschlotion

|    |   |          |
|----|---|----------|
|    | Tylose (Hydroxiethylcellulose)  | 2.000 %  |
|    | Genapol AMS (Acylaminopolyglycoether-<br>sulfat-Triethanolaminsalz)                     | 30.000 % |
| 25 | Medialan LD (Lauroylsarkosid-Natriumsalz)   | 8.000 %  |
|    | 2-Aminoethanol-Salz des 1-Hydroxi-4-methyl-<br>6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridons | 1.000 %  |
|    | Citronensäure   | 0,400 %  |
|    | Konservierung, Parfumöl, Wirkstoffe, Farbe  | q.s.     |
| 30 | Demineralisiertes Wasser  | ad 100   |

#### Gesichtslotion

|    |   |          |
|----|---|----------|
|    | Ethanol   | 10.000 % |
| 35 | 2-Aminoethanol-Salz des 1-Hydroxi-4-methyl-<br>6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridons | 0,050 %  |

- 12 - 14 -

|   |  |         |
|---|--|---------|
|   | Pflanzenextrakte Hamamelis (glykolischer Auszug) | 1.000 % |
|   | Pflanzenextrakt Calendula (glykolischer Auszug)  | 1.000 % |
|   | Cremophor RH 40 (ethoxyliertes Rhizinusöl)       | 1.000 % |
|   | Wirkstoffe, Farbe, Konservierung, Parfümöl       | q.s.    |
| 5 | Demineralisiertes Wasser                         | ad 100  |

Emulsion

|    |   |         |
|----|---|---------|
|    | Amphisol (Diethanolcetylphosphat)           | 3.000 % |
| 10 | Stearinsäure                                | 3.000 % |
|    | Paraffinöl                                  | 5.000 % |
|    | HOE S 2793 (Polyacrylsäuresalz)             | 0.300 % |
|    | Salicylsäure                                | 1.000 % |
|    | 2-Aminoethanol-Salz des 1-Hydroxy-4-methyl- |         |
| 15 | 6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridons    | 0.800 % |
|    | Antioxidans, Parfümöl, Konservierung        | q.s.    |
|    | Demineralisiertes Wasser                    | ad 100  |

Hautcreme

|    |  |          |
|----|--|----------|
| 20 | Hostacerin CG (ethoxylierte Ölsäurealcanolamide, ethoxylierte Fettsäureester, sekundäres Alkan-sulfonat mit Fettalkoholen (überwiegend Cetyl-alkohole) | 10.000 % |
| 25 | HOE S 2720 (ethoxylierte Fettsäurepoly-glycerinester)  | 4.000 %  |
|    | Paraffinöl   | 5.000 %  |
|    | Isopropylpalmitat  | 5.000 %  |
|    | Cetiol V (Decyloleat)  | 5.000 %  |
| 30 | HOE 2793 (Polyacrylsäuresalz)  | 0.400 %  |
|    | Citronensäure  | 0.100 %  |
|    | 2-Aminoethanol-Salz des 1-Hydroxy-4-methyl-6-  |          |
|    | (2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridons   | 0.400 %  |
|    | Wirkstoffe, Antioxidans, Parfümöl, Konservierung   | q.s.     |
| 35 | Demineralisiertes Wasser   | ad 100   |

3140954

- 12 - 15 -

Antiakne-Puder

|  |          |
|--|----------|
| Talkum   | 87.300 % |
| Kaolin   | 5.000 %  |
| 5 Paraffinöl   | 4.000 %  |
| Magnesium-hydroxycarbonat  | 3.000 %  |
| 2-Aminoethanol-Salz des 1-Hydroxy-<br>4-methyl-6-cyclohexyl-2[1H]-pyridons | 0.500 %  |
| Parfümöl   | 0.200 %  |